

DEUTSCHES PATENTAMT

GS 2.2./2.3. Prüfstoffleitzelle

AM  
Berichtigung von OS oder PS

München, den 12.04.95

OS vom 02.02.95 Klasse A 61 K 31/485 Nr. 43 25 465.9

Auf der Titelseite der OS Kennziffer 57 in der Zusammenfassung,  
Zeile 6, das Wort "so" berichtigen in: "ohne"

Nachricht an:

Referat 2.1.3., Patentschriftenstelle,

- -fach

Prüfstoffstelle

41

Klasse

A 61 K 31/485

Prüfstoffstelle

Patentabteilg.

Nebenklasse

--	--	--	--	--	--	--	--

☒ Dienststelle Berlin, Schriftenvertrieb

I 4510.2  
.89

7. Bahr  
Unterschrift des Sachbearbeiters

①9 BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENTAMT

⑫ Offenlegungsschrift  
⑩ DE 43 25 465 A 1

⑤1 Int. Cl.<sup>6</sup>  
A61 K 31/485

②1 Aktenzeichen: P 43 25 465.9  
②2 Anmeldetag: 29. 7. 93  
④3 Offenlegungstag: 2. 2. 95

THE BRITISH LIBRARY

16 FEB 1995  
SCIENCE REFERENCE AND  
INFORMATION SERVICE

DE 43 25 465 A 1

⑦1 Anmelder:

Zenz, Michael, Prof. Dr.med., 44797 Bochum, DE;  
Jurna, Ilmar, Prof. Dr.med., 66424 Homburg, DE

⑦4 Vertreter:

Zenz, J., Dipl.-Ing., 45133 Essen; Helber, F.,  
Dipl.-Ing., 64673 Zwingenberg; Hosbach, H.,  
Dipl.-Ing., 45133 Essen; Läufer, M., Dipl.-Chem.  
Dr.rer.nat., Pat.-Anwälte, 30173 Hannover

⑦2 Erfinder:

gleich Anmelder

⑤4 Orales pharmazeutisches Präparat für die Schmerztherapie

⑤7 Das Präparat für die orale Applikation enthält ein Opioid und einen Opioid-Antagonisten, wobei das Opioid bei Verabreichung retardiert freigesetzt wird, der Opioid-Antagonist jedoch mit geringerer oder keiner Retardierung. Hierdurch gelingt es, die Nebenwirkungen des Opioids, insbesondere die Obstipation, aufzuheben, so daß die analgetische Wirkung des Opioids gemindert würde. Das Präparat eignet sich in besonderem Maße für die Langzeittherapie.

DE 4325465 A1 6 Abstract (Basic): DE 4325465 A Orally administrable prods. for treating pain comprise an opioid (I) formulated for retarded release and an opioid antagonist (II) formulated for release with little or no retardation. Pref. (I) is morphine or methadone and (II) is naloxone. The (II):(I) ratio up to 20:1 (pref. 1-15:1, esp. 10:1). The dose of morphine is 20-5000 mg. (I) is released over a period of 5-24 ADVANTAGE - The prods. reduce the incidence opiate side effects, esp. constipation in patients undergoing long-term analgesia. Dwg.0/0 Title Terms: ANALGESIC; PRODUCT; ORAL; ADMINISTER; COMPRISE; OPIOID; RETARD ; FORM; OPIOID; ANTAGONIST Derwent Class: B02 International Patent Class (Main): A61K-031/485 File Segment: CPI

DE 43 25 465 A 1

## Beschreibung

Die Erfindung betrifft ein orales pharmazeutisches Präparat für die Schmerztherapie, das ein Opioid und einen Opioid-Antagonisten enthält.

Es ist ein lange bestehendes Bedürfnis, die beträchtlichen Nebenwirkungen starker Schmerzmittel möglichst ohne Beeinträchtigung der analgetischen Wirkung mindern oder ganz aufheben zu können.

Insbesondere die seit langem als sehr gute Schmerzmittel bekannten Opioide sind vor allem bei der Langzeittherapie mit so schweren Nebenwirkungen verbunden, daß sie z. T. abgesetzt werden müssen, um den Therapieerfolg nicht insgesamt zu gefährden. Hierbei ist, wie mittlerweile gezeigt werden konnte, die Suchtgefahr zu vernachlässigen; eine Atemdepression tritt ebenfalls extrem selten auf. Die durch Opioide, vor allem durch Morphine, hervorgerufene Obstipation kann aber so gravierend sein, daß sie eine Fortsetzung der Opioid-Therapie unmöglich macht.

Es ist daher bereits versucht worden, die Opiat-Nebenwirkungen spezifisch abzumindern.

Aus der US-PS 4 769 372 ist es bekannt Opioide mit einem Opioid-Antagonisten, vorzugsweise Naloxon, gemeinsam, d. h. gleichzeitig, oral zu verabreichen oder in einem Kombinationspräparat zu geben. Hierdurch konnte die obstipierende Wirkung oral gegebener Opioide bereits signifikant abgeschwächt werden, ohne daß eine Minderung der analgetischen Wirkung bemerkt wurde. Eine Aufhebung der Obstipation war jedoch auch bei genauer klinischer Einstellung der Patienten nicht möglich. Es konnte lediglich das Verhältnis, in dem die obstipierende Wirkung und die analgetische Wirkung jeweils verringert wurden, zugunsten der Obstipationsverminderung optimiert werden. Nachteilig ist vor allem, daß die noch verbleibende Obstipation bei Gabe von sehr hohen Opioiddosen, wie sie z. B. gerade bei Langzeit-Schmerzpatienten notwendig werden, zu stark ist und die Therapie behindert, wenn nicht gefährdet.

Auch aus der US-PS 4 457 933 ist es bekannt, Naloxon gleichzeitig und in Kombination mit starken analgetischen Mitteln, wie Oxycodon, Propoxyphene und Pentazocin zu geben, allerdings dort konkret mit dem Ziel, das Mißbrauchpotential des Opioids bei oraler oder parenteraler Gabe zu verringern, ohne daß auf eine Hemmung der Obstipation abgezielt würde.

Aufgabe der Erfindung ist es demgegenüber, die Obstipation als Nebenwirkung in der Schmerztherapie mit Opioiden noch wirkungsvoller als bisher möglich zu verringern ohne die analgetische Wirkung zu beeinträchtigen. Gleichzeitig soll eine einfache und sichere Anwendung des Präparats gewährleistet sein, die den Patienten auch bei hoher Opioid-Dosierung in der Langzeittherapie nicht belastet.

Diese Aufgabe wird bei einem oralen pharmazeutischen Präparat der eingangs genannten Art erfindungsgemäß dadurch gelöst, daß das Opioid in einer Zubereitung vorliegt, aus der es retardiert freigesetzt wird, und der Opioid-Antagonist in einer Zubereitung vorliegt, aus der er mit geringerer oder keiner Retardierung freigesetzt wird.

Überraschenderweise wurde nämlich gefunden, daß die so bewirkte frühzeitige Freisetzung des Opioid-Antagonisten verbunden mit der durch die Retardierung des Opioids erzielten, über längere Zeit andauernden Zuführung des Opioids, das Auftreten einer Obstipation nicht nur signifikant verringern, sondern praktisch von vorn herein verhindern kann. Sowohl die Retardierung des Opioids als auch die geringere bzw. Nicht-Retardierung des Opioid-Antagonisten tragen daher gemeinsam zu dem erfindungsgemäßen Effekt bei.

Gemäß der Erfindung wird der Opioid-Antagonist in oberen Darmabschnitten resorbiert, während das Opioid durch die Retardierung bis in tiefere Darmabschnitte gelangen kann, in allen Abschnitten resorbiert und über den Blutkreislauf zum Gehirn transportiert wird. Durch die Erfindung können sowohl das Opioid als auch der Antagonist bei geeigneter zeitlich verteilter Gabe des Präparats am jeweiligen Wirkort auf einem bestimmten Spiegel gehalten werden, so daß die Obstipation ohne Beeinträchtigung der Analgesie verhindert bzw. beseitigt wird.

Ein weiterer Vorteil der Erfindung liegt darin, daß die jeweiligen Dosierungen von Opioid und Antagonist nicht gesondert durch Einstellen des Patienten im Krankenhaus festgestellt werden müssen, wie das bei den bekannten Kombinationen zum Teil notwendig war, sondern sich durch das Retardierungsverhältnis ergeben.

Besondere Vorteile hat die Erfindung für die Schmerz-Langzeittherapie, wenn aufgrund eines bestimmten Krankheitsverlaufs, z. B. bei Tumorpatienten im Spätstadium, und/oder eintretender Gewöhnung an das Opioid sehr hohe Dosen gegeben werden müssen. In solchen Fällen genügt eine teilweise Herabsetzung der Obstipation, wie sie mit bisher bekannten Mitteln möglich war, nicht mehr, weil eine leichte Obstipation über lange Zeit anhaltend zum selben Endergebnis wie die starke Obstipation, einem kompletten Darmverschluß, führen kann.

Schließlich ist auch ein Vorteil in der sicheren Anwendung zu sehen, so daß der Langzeit-Schmerzpatient nicht an ein Krankenhaus gebunden ist. Bei einer gleichzeitigen oder zeitlich abgestimmten Gabe mehrerer einzelner Präparate wäre dies nicht gegeben.

Als besonders vorteilhaft hat es sich erwiesen, wenn das Verhältnis von dem Opioid-Antagonisten zu dem in einer therapeutisch wirksamen Menge vorliegenden Opioid einem Verhältnis von Naloxon zu Morphin oder der pharmakodynamisch entsprechenden Äquivalente von kleiner gleich 20 : 1 entspricht.

In Weiterbildung der Erfindung ist dabei vorgesehen, daß der Antagonist höher dosiert ist als das Opioid, vorzugsweise in einem wie vorstehend sich berechnenden Verhältnis zwischen 15 : 1 und 1 : 1, besonders bevorzugt etwa um 10 : 1.

Das Opioid kann vorzugsweise Morphin oder Methadon sein. Die Erfindung beschränkt sich jedoch nicht auf diese Vertreter, sondern es können auch andere Opioide eingesetzt werden. Insbesondere können statt Morphin oder Methadon auch therapeutisch im wesentlichen gleichwirkende Analoge, wie Derivate oder Salze eingesetzt werden. Als Opioid-Antagonist ist Naloxon bevorzugt. Es können aber auch andere Antagonisten verwendet werden, insbesondere, wenn sie bei oraler Gabe keine oder nur geringe antagonistische Wirkung hinsichtlich der Analgesie aufweisen.

Die Zubereitung für die Retardierung innerhalb des Präparats kann eine Kombination des Wirkstoffs Opioid mit geeigneten Retardierungshilfsstoffen, beispielsweise erhalten durch Mischen und gemeinsames Verpressen des Opioids mit dem oder den Hilfsstoffen, enthalten. Eine geeignete Formulierung für eine solche Zubereitung ist in der DE-PS 22 24 534 beschrieben. Es können auch andere Retardierungshilfsstoffe eingesetzt werden.

Die Zubereitung kann zur Retardierung des Opioid-Antagonisten eine entsprechende Formulierung enthalten, wobei die Retardierungshilfsstoffe und/oder deren Konzentration so gewählt sind, daß die Retardierung des Antagonisten geringer ist als die des Opioids. Die beiden verschieden retardierten Komponenten können dann beispielsweise granuliert und zu einem Pulver vermischt, in einer gegebenenfalls zweischichtigen Tablette miteinander verpreßt, oder getrennt verkapselt werden.

Auch eine Mikroverkapselung des Opioids mit gegebenenfalls vorhandenen Verdünnungs- und Hilfsstoffen, wie z. B. Lactose, Talk oder Maisstärke, und eine höchstens teilweise Mikroverkapselung des Antagonisten ist möglich.

Weitere vorteilhafte Ausführungsformen der Erfindung sind noch in den Unteransprüchen gekennzeichnet. Im folgenden wird die Erfindung anhand einiger Beispiele näher erläutert:

#### Beispiel 1

##### Morphin/Naloxon

Cetylalkohol	150 Gew.-Teile	20
Hydroxyäthylzellulose	50 Gew.-Teile	
Morphin	20 Gew.-Teile	
Naloxon-Hydrochlorid	400 Gew.-Teile	

Nach dem in der DE-PS 22 24 534 beschriebenen Verfahren wird eine Morphin-Retard-Zubereitung hergestellt. Hierzu wird der Cetylalkohol im Wasserbad geschmolzen und fein durch ein Sieb granuliert. Ferner wird eine frische granuliert hydratisierte Hydroxyäthylzellulose zubereitet, indem 50 Gew.-Teile Hydroxyäthylzellulose mit 2 bis 3 Volumenteilen Wasser pro Gew.-Teil hydratisiert und anschließend granuliert werden. Das Morphin wird entweder in den Alkohol oder in die Hydroxyäthylzellulose oder verteilt auf diese Komponenten miteingearbeitet. Die beiden Granulate, die eingebunden das Morphin enthalten, werden getrocknet und anschließend mit dem Naloxonhydrochlorid vermischt.

Diese Mischung kann als Pulver verabreicht, zusammen mit Tablettierungshilfsstoffen zu Tabletten verpreßt oder in Kapseln abgefüllt werden.

Statt der Alkohol-Hydroxyäthylzellulose-Mischung können auch andere Retardierungs-Hilfsstoffe verwendet werden. Beispielsweise könnte das Opioid innerhalb der Zubereitung auch an einem Adsorptionsmittel, wie Cholestyraminharz adsorbiert sein. Bei Verwendung verschiedener Retardierungsmittel ergeben sich unterschiedliche Retardierungszeiten, die jedoch durch Variation der Mengenverhältnisse jeweils eingestellt bzw. ausgeglichen werden können.

#### Beispiel 2

##### Morphin/Naloxon

Retardierungshilfsstoffe, nämlich Cetylalkohol und Hydroxyäthylzellulose im Verhältnis 3 : 1, wie in Beispiel 1 zubereitet und granuliert	30 Gew.-Teile	45
Lactose	35 Gew.-Teile	
Talk	10 Gew.-Teile	50
Morphin	20 Gew.-Teile	
Tablettier-Hilfsstoffe, nämlich Talk und Magnesiumstearat	ad 100 Gew.-Teile	

Die Granulatmischung der Retardierungshilfsstoffe wird mit dem Morphin, den Verdünnungsmitteln und Hilfsstoffen vermischt, getrocknet und zu Tabletten a 100 mg verpreßt.

Naloxon-Hydrochlorid	200 Gew.-Teile	
Lactose	95 Gew.-Teile	60
Magnesiumstearat	5 Gew.-Teile	

Das Naloxon wird mit den Hilfsstoffen vermischt und in zweiter Schicht a 300 mg je Tablette auf die Morphin-Retardtabletten aufgepreßt. Es werden Zweischichttabletten zu 400 mg erhalten.

## Beispiel 3

## Morphin/Naloxon

5	Retardierungshilfsstoffe	60 Gew.-Teile
	Morphin	20 Gew.-Teile
	Naloxon-Hydrochlorid	120 Gew.-Teile

10 Das Morphin wird mit den Retardierungshilfsstoffen wie in Beispiel 1 oder 2 zu einer Granulatmischung verarbeitet. Das Naloxon wird in bekannter Weise mit Gelatine mikroverkapselt. Das Granulat und das mikroverkapselte Naloxon werden in dem obengenannten Verhältnis in Kapseln abgefüllt.

## Beispiel 4

## 15 Dihydrocodein/Naloxon

	Retardierungshilfsstoffe	90 Gew.-Teile
	Dihydrocodein	15 Gew.-Teile
20	Lactose	50 Gew.-Teile
	Maisstärke	20 Gew.-Teile
	Naloxon-Hydrochlorid	225 Gew.-Teile

25 Die Retardierungshilfsstoffe werden mit dem Dihydrocodein innig gemischt und in üblicher Weise granuliert. Das Granulat wird getrocknet, mit den Verdünnungsmitteln und dem Naloxon gemischt und in Kapseln abgefüllt. Die Dihydrocodeindosis kann über die Kapselgröße variiert werden.

## Beispiel 5

## 30 Oxycodon/Naloxon

	Retardierungshilfsstoffe	100 Gew.-Teile
	Oxycodon	100 Gew.-Teile
35	Naloxon-Hydrochlorid	100 Gew.-Teile
	Lactose	65 Gew.-Teile
	Talk	40 Gew.-Teile
	Magnesiumstearat	ad 400 Gew.-Teile

40 Das Oxycodon wird mit den Retardierungshilfsstoffen in üblicher Weise zubereitet und das Granulat getrocknet. Das Naloxon wird mit den Verdünnungsmitteln und dem Magnesiumstearat innig vermischt. Diese Mischung wird mit dem Granulat vermischt und tablettiert. Die Mischung kann auch in Kapseln gefüllt oder zu Filmtabletten verarbeitet werden.

## Beispiel 6

## Propoxyphen/Naloxon

50	Retardierungshilfsstoffe	100 Gew.-Teile
	Propoxyphen	10 Gew.-Teile
	Naloxon-Hydrochlorid	120 Gew.-Teile
	Lactose	ad 300 Gew.-Teile

55 Das Propoxyphen wird mit 70 Teilen der Retardierungshilfsstoffe und das Naloxon mit 30 Teilen der Retardierungshilfsstoffe in üblicher Weise zubereitet und granuliert. Die Granulate werden mit der Lactose vermischt und in Kapseln gefüllt.

60

65

## Beispiel 7

## Pentazocin/Nalmefen

Retardierungshilfsstoffe	80 Gew.-Teile	5
Pentazocin	100 Gew.-Teile	
Nalmefen	100 Gew.-Teile	
Lactose	40 Gew.-Teile	
Talk	20 Gew.-Teile	10

Das Pentazocin wird mit den Retardierungshilfsstoffen wie in den vorstehenden Beispielen zubereitet und granuliert, mit Nalmefen und den Hilfsstoffen vermischt und in Kapseln abgefüllt oder unter Zugabe von Tablettierungshilfsstoffen zu Tabletten verpreßt.

## Beispiel 8

## Morphin/Naloxon Granulat für hohe Dosen

Retardierungshilfsstoffe	30 Gew.-Teile	20
Morphin	10 Gew.-Teile	
Naloxon	100 Gew.-Teile	

10 Teile Cetylalkohol werden geschmolzen und fein granuliert. Das Morphin wird mit der granulierten Schmelze gemischt. Die Mischung wird mit 20 Gew.-Teilen Hydroxyäthylzellulose, die mit 2 bis 3 Volumenteilen Wasser hydratisiert und frisch granuliert wurde, vermengt. Die Granulatmischung wird getrocknet, mit dem Naloxon vermischt und mit Hilfe von wäßriger Stärkelösung in üblicher Weise zu einem groben Granulat verarbeitet.

## Beispiel 9

## Morphin/Naloxon Sirup

Von einem mit Morphin gesättigten Adsorbens (z. B. einem Harz, wie Cholestyraminharz, oder funktionalisiertem Silicagel oder Sasil) wird eine 1 g Morphin enthaltende Menge abgenommen und gemeinsam mit 5 bis 15 g Naloxon-Hydrochlorid mit einem Sirup ad 100 ml vermischt. Falls notwendig, wird das Gemisch unter Zusatz eines Emulgators emulgiert.

## Patentansprüche

1. Orales pharmazeutisches Präparat für die Schmerztherapie, das ein Opioid und einen Opioid-Antagonisten enthält, dadurch gekennzeichnet, daß das Opioid in einer Zubereitung vorliegt, aus der es retardiert freigesetzt wird, und der Opioid-Antagonist in einer Zubereitung vorliegt, aus der er mit geringerer oder keiner Retardierung freigesetzt wird. 45
2. Präparat nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Opioid-Antagonist in einem Verhältnis zum Opioid vorliegt, das einem Verhältnis von Naloxon zu Morphin oder der pharmakodynamisch entsprechenden Äquivalente von kleiner gleich 20 : 1 entspricht.
3. Präparat nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß das genannte Verhältnis von Antagonist zu Opiat zwischen 15 : 1 und 1 : 1 liegt und vorzugsweise etwa gleich 10 : 1 ist. 50
4. Präparat nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß das Opioid Morphin oder Methadon ist, oder ein therapeutisch gleichwirkendes Analoges hiervon.
5. Präparat nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß das Opioid Morphin in einer Dosis zwischen 20 und 5000 mg ist.
6. Präparat nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß der Opioid-Antagonist Naloxon ist, oder ein therapeutisch gleichwirkendes Analoges hiervon. 55
7. Präparat nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß die durch die Zubereitung erzielte Opioid-Retardierung über ca. 5 bis 24 Std. verläuft.
8. Präparat nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß die Zubereitung für die Retardierung eine Kombination des Wirkstoffs Opioid mit geeigneten Retardierungshilfsstoffen, beispielsweise erhalten durch Mischen und gemeinsames Verpressen des Opioids mit dem oder den Hilfsstoffen, enthält. 60
9. Präparat nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß die Zubereitung für die Retardierung zusätzlich eine Kombination des Opioid-Antagonisten mit geeigneten Retardierungshilfsstoffen enthält, wobei die Retardierungshilfsstoffe und/oder deren Konzentration so gewählt sind, daß die Retardierung des Antagonisten geringer ist als die des Opioids. 65
10. Präparat nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß die Zubereitung für die Retardierung in einer Mikroverkapselung des Opioids mit ggf. vorhandenen Verdünnungs- und Hilfsstoffen

und einer höchstens teilweisen Mikroverkapselung des Antagonisten mit ggf. vorhandenen Verdünnungs- und Hilfsstoffen besteht.

11. Präparat nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß das Präparat in einer für die orale Retard-Anwendung geeigneten Darreichungsform, wie z. B. Tabletten, Kapseln, Pulver, Retard-Sirup oder -Tropfen konfektioniert ist.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

CONFIDENTIAL

E 7044/hs

Translation of the German patent application DE 43 25 465

Prof.Dr.med. Michael Zenz, Henkenbergstr. 63, D-44797 Bochum,  
Prof.Dr.med. Ilmar Jurna, Siebenbürgenstr. 27, 66424 Homburg,

---

Oral pharmaceutical preparation for analgesic therapy

---

The invention relates to an oral pharmaceutical preparation for analgesic therapy, containing an opioid and an opioid antagonist.

It has been a long-existing need to reduce or neutralize the side-effects of strong analgesics as much as possible without impairing the analgetic effect.

Especially the opioids that are long since known as excellent analgesics are connected with such strong side-effects in particular in case of a long-term therapy that sometimes they have to be discontinued in order not to endanger the success of the therapy as a whole. At the same time the danger of addiction can be neglected as could meanwhile be shown; a depression of breathing is also extremely rare. Obstipation caused by opioids, especially morphines, however, can be bad enough to render continuing of the opioid therapy impossible.

Therefore, it has already been attempted to specifically reduce the opiates' side-effects.

From US-Patent 4 769 372 it is known to administer opioids orally together with, i.e. simultaneously with an opioid antagonist, preferably Naloxon, or to apply it in a combined preparation. Thus the obstipating effect of orally applied opioids can already be significantly lowered, without a reduction of the analgesic effect being noticeable.



A neutralization of the obstipation, however, was not possible even in case of exact clinical adjustment of the patients. It was merely possible to optimize the proportion, in which the obstipating effect and the analgesic effect, respectively, were reduced, in favour of the reduction of obstipation. It is especially disadvantageous that the remaining obstipation in case of administering very high doses of opioids, as it is e.g. necessary especially in case of long-term analgesic patients, is too strong and impairs, if not even endangers the therapy.

It is also known from US-Patent 4 457 933, to administer Naloxon simultaneously and in combination with strong analgesics such as Oxycodon, Propoxyphene and Pentazocin, then however with the aim of reducing the possibility of abusing the opioid when applying it orally or parenterally, without aiming at linderung the obstipation.

In comparison thereto it is the object of the invention to reduce the obstipation as a side-effect in the analgesic therapy involving opioids even more effectively than it had been possible before without reducing the analgetic effect. At the same time an easy and safe application of the preparation is to be guaranteed that does not put a strain on the patient even in case of a high dosage of opioid in the course of a long-term therapy.

According to the invention this object is attained in case of an oral pharmaceutical preparation of the kind mentioned above by the opioid being prepared in a way that it is released in a retarded manner and the opioid antagonist is prepared in a way by which it can be released with a low retardation or none at all.

CONFIDENTIAL

- 3 -

Quite surprisingly it has been found that the early release of the opioid antagonist, effected in this way, in connection with the supply of the opioid achieved by the retardation of the opioid and continuing for a long period of time, does not only significantly reduce the occurring of an obstipation, but can also practically prevent it from the beginning. The retardation of the opioid as well as the lower retardation and/or not existing retardation of the opioid antagonist, together therefore contribute to the effect according to the invention.

According to the invention the opioid antagonist is resorbed in upper sections of the bowels, whereas the opioid can get into lower intestinal sections by means of the retardation, is then resorbed in all the sections and is transported to the brain via the blood circulation. By means of the invention it is possible for the opioid as well as for the antagonist to be kept on a certain level at the corresponding place of effect in case of a suitable temporarily well distributed supply of the preparation so that the obstipation is prevented and/or cured without impairing the analgesia.

It is a further advantage of the invention that each of the dosages of opioids and antagonists does not have to be found out separately by testing the patient in the hospital, as was necessary in case of some of the known combinations, but they result from the proportion of retardation.

The invention has particular advantages for a long-term therapy, if on the basis of a certain course of a disease, i.e. in case of tumor patients at an advanced stage and/or in case of a beginning habituation to the opioid, very high dosages have to be administered. In such cases a partial reduction of the obstipation as was possible by the

preparations known so far, is no longer sufficient, as a slight obstipation continuing for a long period of time can lead to the same final result as the strong obstipation, namely a total intestinal obstruction.

Finally, the safe application is also to be regarded as an advantage so that the long-term analgesic patient is not bound to stay in a hospital. In case of a simultaneous or synchronized supply of several individual preparations this would not be possible.

It proved to be especially advantageous, when the proportion of the opioid-antagonist to the opioid present in a therapeutically effective quantity corresponds to a proportion of Naloxon to morphine or to the pharmacodynamically corresponding equivalent of less than or equal to 20:1.

In a further embodiment of the invention a higher dosage of the antagonist than of the opioid is provided, preferably in a proportion to be calculated as above between 15:1 and 1:1, preferably around 10:1.

Preferably, the Opioid can be morphine or methadone. The invention is however not restricted to these representatives, but other opioids can be used as well. In particular, it is also possible to apply similarly acting substances such as derivatives or salts that are therapeutically essentially effective in the same way, instead of using morphine or methadone. Naloxon is preferred as an opioid-antagonist. It is, however, also possible to use other antagonists, especially, if they do not have any or only low antagonistic effects with respect to the analgesia when they are orally administered.

The preparing for the retardation within the preparation can

contain a combination of the substance opioid with suitable retarding auxiliary substances, e.g. obtained by a mixture and a common pressing of the opioid with the one or several auxiliary substances. A suitable formulation for such a preparation is described in DE-Patent 22 24 534. Other retarding auxiliary substances can be used as well.

For the purpose of a retardation of the opioid antagonist the preparation can also contain a corresponding formulation, wherein the retarding auxiliary substances and/or their concentration is chosen in a way that the retardation of the antagonist is lower than the one of the opioid. The two different retarded components can then e. g. be granulated and mixed to form a powder, they can be moulded with each other, if necessary to form a two-layer pill or they can be separately encapsulated

Also a micro-encapsulation of the opioid possibly with any of the present diluting or auxiliary substances, such as e.g. lactose, talcum or cornflour, and a partial micro-encapsulation of the antagonist is possible.

Further advantageous embodiments of the invention are also characterized in the sub-claims.

Hereinafter, the invention is explained in more detail by means of several examples:

Example 1:

Morphine/Naloxon:

cetyl alcohol	150 parts by weight
hydroxethylcellulose	50 parts by weight
morphine	20 parts by weight
naloxon-hydrochloride	400 parts by weight

CONFIDENTIAL

- 6 -

According to the process described in the DE-PS 22 24 534 a morphine retarding preparation is produced. For this purpose the cetyl alcohol is melted in a water bath and highly granulated through a strainer. Further, a fresh, granulated, hydrated hydroxyethylcellulose is prepared by hydrating and afterwards granulating 50 parts by weight of hydroxyethylcellulose with 2 to 3 parts by volume of water per each part by weight. The morphine is intermingled with either the alcohol or the hydroxyethylcellulose or is intermingled after being distributed to these components. Both of the granulated materials that contain morphine in an integrated form are dried and afterwards mixed with the naloxonhydrochloride.

This mixture can be administered either in the form of powder, or of tablettts after having been moulded together with tableting auxiliary substances or it can be filled into capsules.

It is also possible to use other retarding auxiliary substances instead of the alcohol hydroxyethylcellulose mixture. For example, the opioid within the preparation could also be adsorbed at a adsorbing substance, such as cholestyramin resin. When using different retarding substances, the result are different retarding times, which, however, can be stopped and/or compensated for in each case by varying the quantity ratio.

Example 2:

Morphine/Naloxon:

Retarding auxiliary means, such as  
cetyl alcohol and hydroxyethyl cellulose  
at the ration of 3:1, as prepared in

## example 1 and granulated

lactose	30 parts by weight
talcum	35 parts by weight
morphine	10 parts by weight
tableting auxiliary substances, such as talcum and magnesium stearate	ad 100 parts by weight

Together with the morphine, the diluting substances and auxiliary substances, the mixture of the granular material of the retarding auxiliary substances is mixed, dried and moulded into tablets of each 100 mg.

Naloxon-hydrochloride	200 parts by weight
lactose	95 parts by weight
magnesium stearate	5 parts by weight

The Naloxon is mixed with the auxiliary substances and pressed onto the morphine retard tablets in a second layer of 300 g per tablet. The result are tablets of two layers at 400 mg in each case.

## Example 3:

## Morphine/Naloxon

Retarding auxiliary substances	60 parts by weight
morphine	20 parts by weight
Naloxon-hydrochloride	120 parts by weight

The morphine is processed with the retarding auxiliary substances to a mixture of granulated material as in example 1 or 2. The naloxon is put into a micro-capsule together with the gelatin in the known way. The granulated material and the

naloxon in micro-capsules are filled into capsules in the above-mentioned ratio.

Example 4:

Dihydrocodein/Naloxon:

retarding auxiliary substances	90 parts by weight
dihydrocodein	15 parts by weight
lactose	50 parts by weight
cornflour	20 parts by weight
naloxon-hydrochloride	225 parts by weight

The retarding auxiliary substances are intimately mixed with the dihydrocodein and granulated in the usual manner. The granulated material is dried and mixed together with the diluting substances and the naloxon and is then filled into capsules. The dosage of dihydrocodein can be varied via the size of the capsule.

Example 5:

Oxycodon/Naloxon

Retarding auxiliary substances	100 parts by weight
Oxycodon	100 parts by weight
Naloxon-hydrochloride	100 parts by weight
lactose	65 parts by weight
talcum	40 parts by weight
magnesium stearate	ad 400 parts by weight

The oxycodon is prepared with the retarding auxiliary substances in the usual manner and the granulated material is dried. The naloxon is intimately mixed with the diluting materials and the magnesium stearate. This mixture is mixed with the granulated material and tabletted. The mixture can

also be filled into capsules or processed into film tablets.

Example 6:

Propoxyphene/Naloxon:

Retarding auxiliary substances	100 parts by weight
propoxyphene	10 parts by weight
Naloxon-hydrochloride	120 parts by weight
lactose	ad 300 parts by weight

The propoxyphene is prepared with 70 parts of the retarding auxiliary substances and the naloxon with 30 parts of the retarding auxiliary substances in the usual manner and then granulated. The granulated material is mixed with the lactose and filled into capsules.

Example 7:

Pentazocin/Nalmefene

Retarding auxiliary substances	80 parts by weight
pentazocin	100 parts by weight
nalmefen	100 parts by weight
lactose	40 parts by weight
talcum	20 parts by weight

The Pentazocin is prepared with the retarding auxiliary substances as shown in the above-mentioned examples and granulated, mixed with nalmefen and the auxiliary substances and filled into capsules or moulded to tablets after adding tableting auxiliary means.



Example 8:

Morphine/Naloxon granulate for high dosages

retarding auxiliary substances	30 parts by weight
morphine	10 parts by weight
Naloxon	100 parts by weight

10 parts cetyl alcohol are melted and highly granulated. The morphine is mixed with the granulated melt. The mixture is mixed with 20 parts by weight of hydroxyethylcellulose, which was hydrated and freshly granulated with 2 to 3 parts by volume of water. The mixture of granulated material is dried, mixed with naloxon and by means of aqueous starch solution processed into a coarse granulate.

Example 9:

Morphine/Naloxon syrup:

From an adsorbent saturated with morphine (e.g. a resin, such as cholestyramine resin, or a functional silica gel or sasil) a quantity containing 1g of morphine is taken and together with 5 to 15 g naloxon-hydrochloride it is mixed with a syrup ad 100ml. If necessary, the mixture is emulsified while adding an emulsifier.

C l a i m s

1. Oral pharmaceutical preparation for analgesic therapy, containing an opioid and a opioid-antagonist, characterized in that the opioid is present in form of a preparation from which it can be retardedly released and the opioid-antagonist is present in a preparation from which it is released in a low retardation or none at all.
2. Preparation according to claim 1, characterized in that the opioid-antagonist is present in a proportion to the opioid that corresponds to a proportion of Naloxon to morphine or the pharmacodynamically corresponding equivalent of less than or exactly 20:1.
3. Preparation according to claim 2, characterized in that the indicated proportion of the antagonist to opiate lies between 15:1 and 1:1 and preferably is about 10:1.
4. Preparation according to one of the claims 1 to 3, characterized in that the opioid is morphine or methadon, or an analogue substance that has therapeutically the same effects.
5. Preparation according to claim 4, characterized in that the dosage of the opioid morphine lies between 20 and 5000 mg.
6. Preparation according to one of the claims 1 to 5, characterized in that the opioid-antagonist is Naloxon or a substance having therapeutically the same effects.

7. Preparation according to one of the claims 1 to 6, characterized in that the retardation of the opioid achieved by the preparation takes about 5 to 24 hrs..
8. Preparation according to one of the claims 1 to 7, characterized in that the preparation for the retardation contains a combination of the active substance opioid with suitable retarding auxiliary substance, which can be obtained by e.g. mixing and moulding the opioid with one or several auxiliary substances.
9. Preparation according to claim 8, characterized in that the preparation for the retardation additionally contains a combination of the opioid-antagonist with suitable retarding auxiliary means, wherein the retarding auxiliary substances and/or their concentration are chosen in a way that the retardation of the antagonis is lower than the one of the opioid.
10. Preparation according to one of the claims 1 to 7, characterized in that the preparation for the retardation consists of a micro-encapsulation of the opioid possibly with any present diluting or auxiliary substances and a partial micro-encapsulation if any of the antagonist with any diluting and auxiliary substance if any.
11. Preparation according to one of claims 1 to 10, characterized in that the preparation is ready-made in a form of administering suitable for the oral retarding application, such as e.g. pills, capsules, powder, retard-syrup or -drops.